

12/03/2003 031203.trn

15

COST IN JAPANESE YEN

FULL ESTIMATED COST

SINCE FILE
ENTRY
29

TOTAL
SESSION
29

FILE 'HOME' ENTERED AT 14:31:56 ON 03 DEC 2003
CHARGED TO COST=STN

=> set notice dis 10000

NOTICE SET TO 10000 JAPANESE YEN FOR DISPLAY COMMAND
SET COMMAND COMPLETED

=> file wpids

COST IN JAPANESE YEN

FULL ESTIMATED COST

SINCE FILE
ENTRY
29

TOTAL
SESSION
58

FILE 'WPIDS' ENTERED AT 14:32:02 ON 03 DEC 2003
COPYRIGHT (C) 2003 THOMSON DERWENT
CHARGED TO COST=STN

FILE LAST UPDATED:

28 NOV 2003 <20031128/UP>

MOST RECENT DERWENT UPDATE: 200377 <200377/DW>

DERWENT WORLD PATENTS INDEX SUBSCRIBER FILE, COVERS 1963 TO DATE

>>> NEW WEEKLY SDI FREQUENCY AVAILABLE --> see NEWS <<<

>>> PATENT IMAGES AVAILABLE FOR PRINT AND DISPLAY <<<

>>> FOR A COPY OF THE DERWENT WORLD PATENTS INDEX STN USER GUIDE,
PLEASE VISIT:
http://www.stn-international.de/training_center/patents/stn_guide.pdf <<<

>>> FOR DETAILS OF THE PATENTS COVERED IN CURRENT UPDATES, SEE
<http://thomsonderwent.com/coverage/latestupdates/> <<<

>>> FOR INFORMATION ON ALL DERWENT WORLD PATENTS INDEX USER
GUIDES, PLEASE VISIT:
<http://thomsonderwent.com/support/userguides/> <<<

=> e JP08-165292/pn

E1 1 JP08165290/PN
E2 1 JP08165291/PN
E3 1 --> JP08165292/PN
E4 1 JP08165293/PN
E5 1 JP08165294/PN
E6 1 JP08165295/PN
E7 1 JP08165296/PN
E8 1 JP08165297/PN
E9 1 JP08165298/PN
E10 1 JP08165299/PN
E11 1 JP08165300/PN
E12 1 JP08165301/PN

=> s e3

L1 1 JP08165292/PN

=> d 11 all

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2003 THOMSON DERWENT on STN
AN 1996-350188 [35] WPIDS

12/03/2003 031203.trn

DNC C1996-110592
TI New 9-((bi phenyl-4-yl)methyl)-purine derivs. - useful in treatment and prophylaxis of hypertension and heart failure.

DC B02

PA (HON-E-N) HONEI SEIYAKU KK; (OHAR-N) OHARA YAKUHIN KOGYO KK; (TECH-N) TECHNO RES KK

CYC 1

PI JP 08165292 A 19960625 (199635)* 14p C07D473-24 <--

ADT JP 08165292 A JP 1993-251918 19931007

PRAI JP 1993-251918 19931007

IC ICM C07D473-24

ICS A61K031-52; C07D473-34

AB JP 08165292 A UPAB: 19960905

9-((Biphenyl-4-yl)methyl)-purine derivs. of formula (I) and their salts are new: R1 = R or RS; R = 1-14 C hydrocarbyl; R2 = opt. mono- or di-substd. NH2; R3 = H or lower alkyl; R3 = opt. esterified COOH or tetrazol-5-yl opt. protected at the 1-position.

USE - (I) are useful in angiotensin II antagonists for the treatment and prophylaxis of hypertension and heart failure. Daily dose of (I) for an adult is 0.01-5 (pref. 0.1-2) mg/kg.

In an example, NaH (60% oil, 70 mg) was added to 8-butyl-2-phenyl-9H-adenine solution (0.48 g/20 ml DMF) under ice-cooling and stirred for 30 mins.. 4-(2-Cyanophenyl)benzyl bromide (0.54 g) was added to the solution and

stirred for 4 hrs.. The reaction solution was treated with water, extracted with CH₂Cl₂, washed with water, concentrate in vacuo and recrystallised from EtOH to give 0.62g (75%) 6-amino-8-butyl-9-((2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl)-2-phenyl-9H-purine as white crystals. (I) had an IC₅₀ of 2.92x10⁻⁷ against angiotensin II-induced contraction in guinea pig ileum.

Dwg.0/0

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B06-D09; B14-F01; B14-F02B1

=> file caplus
COST IN JAPANESE YEN
FULL ESTIMATED COST

SINCE FILE ENTRY	TOTAL SESSION
956	1014

FILE 'CAPLUS' ENTERED AT 14:32:45 ON 03 DEC 2003
USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.
PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.
COPYRIGHT (C) 2003 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS)
CHARGED TO COST=STN

Copyright of the articles to which records in this database refer is held by the publishers listed in the PUBLISHER (PB) field (available for records published or updated in Chemical Abstracts after December 26, 1996), unless otherwise indicated in the original publications. The CA Lexicon is the copyrighted intellectual property of the American Chemical Society and is provided to assist you in searching databases on STN. Any dissemination, distribution, copying, or storing of this information, without the prior written consent of CAS, is strictly prohibited.

FILE COVERS 1907 - 3 Dec 2003 VOL 139 ISS 23
FILE LAST UPDATED: 1 Dec 2003 (20031201/ED)

This file contains CAS Registry Numbers for easy and accurate substance identification.

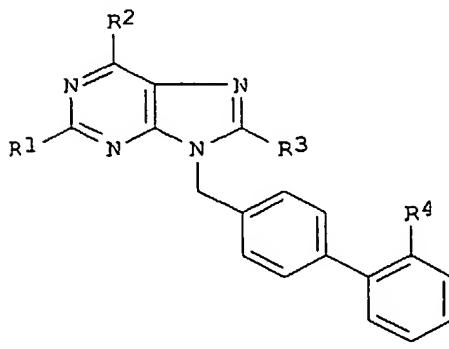
```
=> e JP08-165292/pn
E1      1      JP08165290/PN
E2      1      JP08165291/PN
E3      1 --> JP08165292/PN
E4      1      JP08165293/PN
E5      1      JP08165294/PN
E6      1      JP08165295/PN
E7      1      JP08165296/PN
E8      1      JP08165297/PN
E9      1      JP08165298/PN
E10     1      JP08165299/PN
E11     1      JP08165300/PN
E12     1      JP08165301/PN
```

```
=> s e3
L2      1 JP08165292/PN
```

```
=> d 12 bib abs
```

L2 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS on STN
 AN 1996:560270 CAPLUS
 DN 125:195672
 TI Preparation of adenine derivatives as angiotensin II antagonists
 IN Maki, Yoshifumi; Fujioka, Yasuhiro; Oohara, Seiji; Kin, Chikan
 PA Tekuno Risaachi Kk, Japan; Ohara Yakuhin Kogyo Kk; Honei Seiyaku Kk
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 14 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI JP 08165292	A2	19960625	JP 1993-251918	19931007 <--
PRAI JP 1993-251918		19931007		
OS MARPAT 125:195672				
GI				



AB The title 6-amino-9-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-9-purine derivs. (I; R1 = C1-14 alkyl or alkylthio; R2 = NH₂, mono- or dialkylamino; R3 = H, lower alkyl; R4 = CO₂H or its ester, tetrazol-5-yl optionally having a protecting group at 1 position) and pharmacol. acceptable salts thereof, which are useful for the treatment or prevention of hypertension and heart failure, are prepared. Thus, a solution of 2.37 g

12/03/2003 031203.trn

8-butyl-2-methylthio-9H-adenine in 50 mL DMF was treated with 0.76 g K₂CO₃, stirred for 30 min, treated with 6.14 g 4-[2-(1-trityltetrazol-5-yl)phenyl]benzyl bromide, and stirred for 4 h to give 64% I (R₁ = MeS, R₂ = NH₂, R₃ = n-Bu, R₄ = 1-trityltetrazol-5-yl), which (6.40 g) was stirred with a mixture of 60 mL 10% aqueous HCl and 10 mL THF to give, after workup and recrystn. from EtOAc, 54% I (R₁ = MeS, R₂ = NH₂, R₃ = n-Bu, R₄ = tetrazol-5-yl). The latter compound showed IC₅₀ of 1.15 ± 10⁻⁸ M for inhibiting the angiotensin II-induced contraction of guinea pig ileum. A tablet and coated tablet formulations containing I (R₁ = Ph, R₂ = NH₂, R₃ = n-Bu, R₄ = CO₂H) were described.

=> d cos

COST IN JAPANESE YEN

CONNECT CHARGES

NETWORK CHARGES

SEARCH CHARGES

DISPLAY CHARGES

CAPLUS FEE (5%)

FULL ESTIMATED COST

DISCOUNT AMOUNTS (FOR QUALIFYING ACCOUNTS)

CA SUBSCRIBER PRICE

IN FILE 'CAPLUS' AT 14:33:17 ON 03 DEC 2003

=> log h

COST IN JAPANESE YEN

FULL ESTIMATED COST

DISCOUNT AMOUNTS (FOR QUALIFYING ACCOUNTS)

CA SUBSCRIBER PRICE

SESSION WILL BE HELD FOR 60 MINUTES

STN INTERNATIONAL SESSION SUSPENDED AT 14:33:20 ON 03 DEC 2003

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-165292

(43)公開日 平成8年(1996)6月25日

(51)Int.Cl.*

C 07 D 473/24

A 61 K 31/52

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

A B N

A B U

A E Q

C 07 D 473/34

3 1 1

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 14 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平5-251918

(71)出願人 593186644

テクノリサーチ株式会社

京都市北区等持院北町8

(22)出願日 平成5年(1993)10月7日

(71)出願人 593030071

大原薬品工業株式会社

滋賀県甲賀郡甲賀町大字大原市場 43-1

(71)出願人 593186655

保寧製薬株式会社

大韓民国ソウル特別市鍾路區苑南洞66-21

號

(72)発明者 牧 敬文

岐阜県岐阜市三田洞東3-22-4

(74)代理人 弁理士 野河 信太郎

最終頁に統く

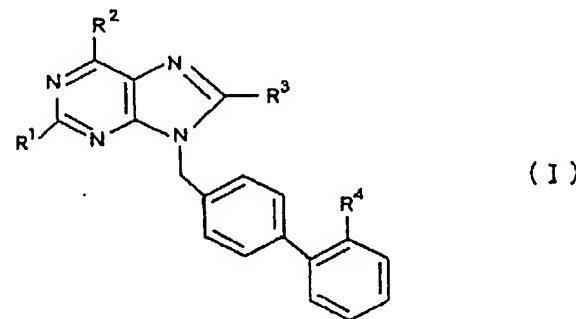
(54)【発明の名称】 アデニン誘導体、その製造法及び用途

(57)【要約】

【構成】 式 (I) :

【化1】

【効果】 この化合物はアンジオテンシンII拮抗作用を有し、高血圧症及び心不全などの治療及び予防に有用である。



【式中、R¹はR-またはRS-基 (Rは、炭素数1~14の炭化水素基)、R²はアミノ基またはモノ-もしくはジ-置換アミノ基、R³は水素原子または低級アルキル基、R⁴はカルボキシル基もしくはエステル化されたカルボキシル基または1位に保護基を有していてよいテトラゾール-5-イル基】で示されるアデニン誘導体及びその薬理学的に受容な塩。

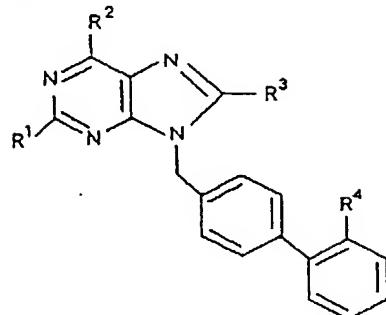
(2)

1

〔特許請求の範囲〕

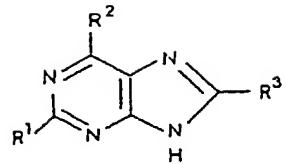
〔請求項 1〕 式 (I) :

〔化 1〕



(I)

2



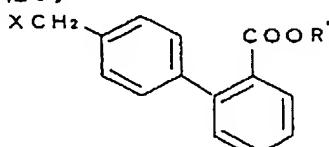
(II)

(式中、R¹、R²、R³は式 (I) における定義と同一意味を示す) で表わされる化合物またはその塩に、式

(III) :

10

〔化 3〕

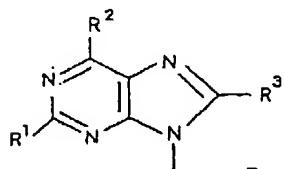


(III)

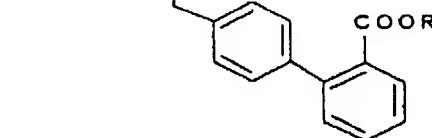
(式中、R' は水素原子または低級アルキル基を、X は脱離基を示す) を反応させ、式 (I-1) :

〔化 4〕

20

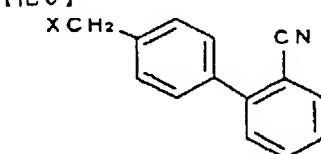


(I-1)

〔化 5〕 で表わされる化合物を得、さらに式 (I) において、R⁴がカルボキシル基の化合物を所望の場合には、酸またはアルカリによる加水分解に付し、或いは、

(2-a) 式 (II) の化合物またはその塩に、式 (V) I) :

30



(VI)

40

(式中、X は上記と同一意味を示す) で表わされる化合物を反応させ、得られた式 (VII) :

〔化 6〕

〔式中、R¹はR-またはRS-基 (Rは、炭素数1~14の炭化水素基) 、R²はアミノ基またはモノ-もしくはジ-置換アミノ基、R³は水素原子または低級アルキル基、R⁴はカルボキシル基もしくはエステル化されたカルボキシル基または1位に保護基を有していてもよいテトラゾール-5-イル基] で示されるアデニン誘導体及びその薬理学的に受容な塩。

〔請求項 2〕 式 (I) において、Rの炭化水素基がアルキル基、アルケニル基、アラルキル基またはアリール基である請求項 1 記載の化合物。

〔請求項 3〕 式 (I) において、R¹がアリール基または低級アルキルチオ基である請求項 1 記載の化合物。〔請求項 4〕 式 (I) において、R⁴がカルボキシル基またはテトラゾリル基である請求項 1 記載の化合物。〔請求項 5〕 式 (I) において、R²がアミノ基、R³が低級アルキル基である請求項 1 記載の化合物。

〔請求項 6〕 6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-2-フェニル-9H-プリン、

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]-2-フェニル-9H-プリン、

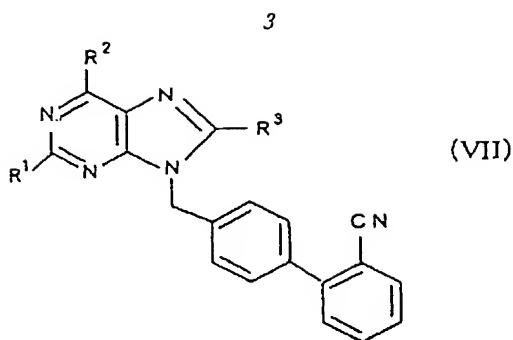
6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルチオ-9H-プリン、または

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルチオ-9H-プリン或いはその薬理学的に受容な塩である請求項 1 記載の化合物。

〔請求項 7〕 (1) 式 (II) :

〔化 2〕

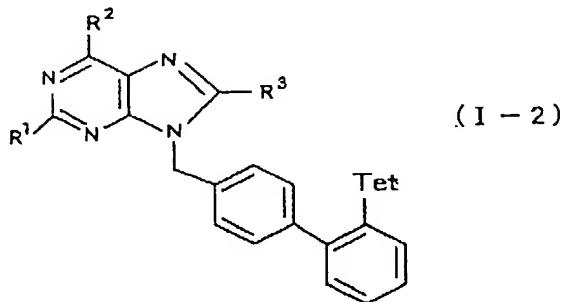
(3)



(式中、R¹、R²、R³は前記と同一意味を示す) で表わされる化合物を酸またはアルカリによる加水分解に対し、式 (I-1) (式中、R'は水素原子) の化合物を得、

(2-b) 式 (VII) の化合物に、アジ化物を反応させて式 (I-2) :

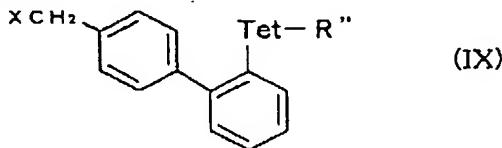
【化7】



(式中、Tetは、テトラゾリル基を示す) で表わされる化合物を得、または、

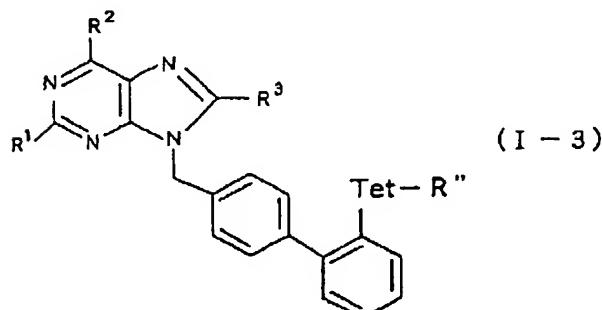
(2-c) 式 (II) の化合物またはその塩に、式 (I X) :

【化8】



(式中、R''は水素原子または保護基を示す) で表わされる化合物を反応させ、式 (I-3) :

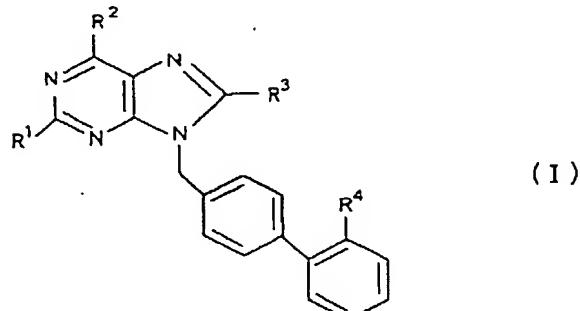
【化9】



(4)

(式中、各記号は上記と同一意味) で表わされる化合物を得、さらにテトラゾリル基に保護基がある場合には脱保護することからなる、式 (I)

【化10】



(式中、各記号は上記と同一意味) で表わされるアデニン誘導体及びその薬理学的に受容な塩の製造法。

【請求項 8】 式 (I) で表わされるアデニン誘導体またはその薬理学的に受容な塩を有効成分として含有することを特徴とするアンジオテンシンII拮抗作用剤。

20 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、アデニン誘導体、その製造法及び用途に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 アンジオテンシンIIは、血管の平滑筋に存在するレセプターに特異的に作用することにより、動脈血管収縮作用を有すると共に、中枢的に血管運動中枢を介して昇圧作用を発現する。アンジオテンシンII拮抗剤は、これら血管収縮

30 及び血圧上昇を抑制することにより、高血圧症及び心不全などの治療及び予防に有用である。アデニン骨格を有し、かつアンジオテンシンII拮抗作用を有する化合物が多數報告されている(例えば、特開平4-234391号、特開平5-97851号、特開平4-327586号等)。しかしながら、さらに効果的なアンジオテンシンII拮抗薬の開発が望まれている。今回、アデニン環の2位に置換基、9位に側鎖を有する化合物を製造して鋭意研究した結果、アンジオテンシンIIに対して強力な拮抗作用を有する化合物が見出された。

40 【0003】

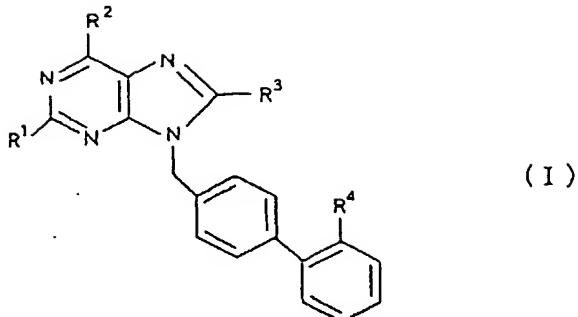
【課題を解決するための手段】 この発明によれば、式 (I) :

【0004】

【化11】

(4)

5



(I)

[式中、R¹はR-またはRS-基 (Rは、炭素数1～14の炭化水素基)、R²はアミノ基またはモノ-もしくはジ-置換アミノ基、R³は水素原子または低級アルキル基、R⁴はカルボキシル基もしくはエステル化されたカルボキシル基または1位に保護基を有していてもよいテトラゾール-5-イル基]で示されるアデニン誘導体及びその薬理学的に受容な塩が提供される。さらに上記化合物の製造法及びそれらを含有する医薬組成物が提供される。

[0005] 上記式 (I)において、R³で示される低級アルキル基としては、直鎖または分枝状の炭素数1～6のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど、または炭素数3～7の環状アルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

[0006] 式 (I)において、Rで示される炭素数1～14の炭化水素基としては、アルキル基、アラルキル基、アルケニル基、アリール基などが挙げられ、上記アルキル基としては直鎖状または分枝状のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシルなど、または環状アルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。

(4)

6

[0007] 上記アラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピルなどのフェニル-C1-4アルキルが挙げられる。上記アルケニル基としては、炭素数2～10のものが好ましく、例えばビニル、アリル、クロチル、2-ペンテン-1-イル、3-ペンテン-1-イル、2-ヘキセン-1-イル、3-ヘキセン-1-イル、3-メチル-2-ブテン-1-イルなどが挙げられる。

[0008] 上記アリール基としては、C₆-14アリール基、例えば置換されていてもよいフェニルまたはナフチルが挙げられる。上記置換されていてもよいフェニル基における置換基としては、ハロゲン(例、塩素、臭素、弗素など)、アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)、ヒドロキシ基、アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)、置換カルボキシ基(例、メチルカルボキシ、エチルカルボキシなど)、アミノ基、置換アミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)が挙げられる。式 (I)において、R²で示されるモノ-もしくはジ-置換アミノ基の具体例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。

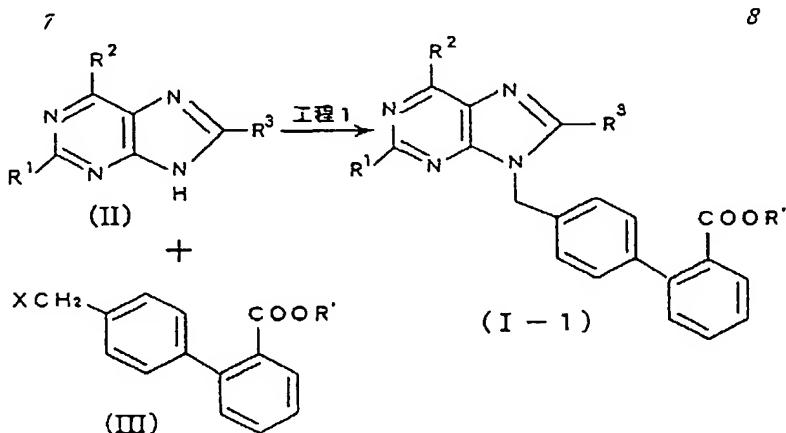
[0009] 式 (I)において、R⁴で示されるエステル化されたカルボキシル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどC₁-6アルキルで置換されたカルボキシル基などが挙げられる。式 (I)において、R⁴で示される1位に保護基を有していてもよいテトラゾール-5-イル基の保護基としては、トリチル、2-テトラヒドロピラニル、メトキシメチル、エトキシメチルなどが挙げられ、トリチル基が好ましい。

[0010] この発明の目的化合物及びその塩は、例えば次のいずれかの方法で製造できる。ここで用いる原料化合物は後記するように公知もしくは自体公知の方法で製造することができる。A法

[0011]

[化12]

(5)



[上記式中、R¹、R²、R³、R' は前記と同一意味、X は脱離基を示す]

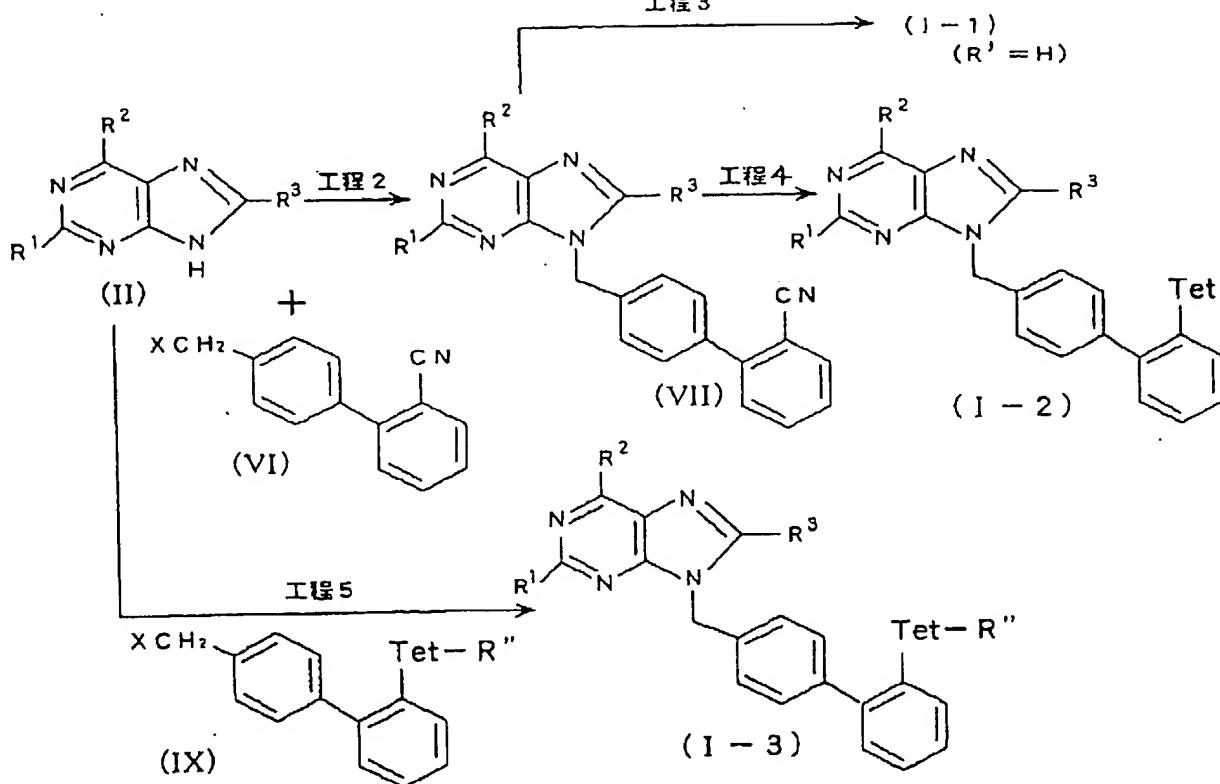
[0012] 式 (III)において、X で示される脱離基としては、ハロゲン (例、塩素、臭素、ヨウ素など)、置換スルホニルオキシ基 (例、メタンスルホニルオキシ基、*

* ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど) が挙げられる。B 法

[0013]

[化13]

工程3



[上記式中、R¹、R²、R³、R'' 及びX は前記と同一意味]

以下に個々の工程について詳述する。以後、式 () の化合物は、化合物 () と略称する。

[0014] A 法

工程1

化合物 (II) またはその塩に、化合物 (III) を反応させて、化合物 (I-1) を製造する。反応は有機溶媒中、塩基の存在下で行われる。有機溶媒としては、例えば、

ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、エチルメチルケトンなどが挙げられる。また塩基としては水素化リチウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウム t-ブチラートなどが挙げられ、特に炭酸カリウムが好ましい。化合物 (II) 1 モルに対して、化合物 (III) を約 1 ~ 3 モル、塩基を約 1 ~ 3 モル使用する。反応温度は、用いる塩基及び化合物 (III) の脱離基の種類により異なるが、通常氷冷下 ~ 室温程度で、反応時間

(6)

9

は約1~10時間、好ましくは1~4時間である。

【0015】化合物(I)において、R⁴がカルボキシル基を所望の場合には、さらに酸または塩基による加水分解反応に付す。この加水分解反応は、常法に従い、酸または塩基の存在した含水溶媒中で行われる。

【0016】B法

工程2

化合物(II)またはその塩に化合物(VI)を反応させて化合物(VII)を製造する。この反応は、A法、工程1と全く同様にして行なうことができる。

工程3

化合物(VII)またはその塩は、酸または塩基による通常の加水分解反応に付し、化合物(I-1)（式中、R'=H）が得られる。

【0017】工程4

化合物(VII)またはその塩にアジ化物を反応させて、化合物(I-2)を製造する。アジ化物としては、リチウムアジド、ナトリウムアジド、ナトリウムアジドと塩化アルミニウム、トリメチルシリルアジド、トリメチルスズアジド、トリニーブチルスズアジドなどが挙げられ、特にトリメチルスズアジド、トリニーブチルスズアジドが好ましい。反応は通常の有機溶媒中で行われる。有機溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、トルエン、キシレンなどが挙げられる。アジ化物は、化合物(VII)1モルに対して約1~5モル用いられる。特に有機スズアジド化合物を用いる時は約1~4モル用いられる。反応温度は用いる溶媒の沸点程度であり、反応時間は、約1~4日間である。

【0018】工程5

化合物(II)またはその塩に、化合物(IX)を反応させて、化合物(I-3)を製造する。反応はA法、工程1と全く同様にして行なうことができる。但し、化合物(IX)において、テトラゾリル基に保護基がない場合は、まず、化合物(II)に塩基を加えた後に、化合物(IX)を加える。

【0019】生成物(I-3)においてテトラゾリル基に保護基がある場合にはさらに脱保護反応に付す。脱保護基反応は、保護基(R''')の種類により脱保護の反応条件が異なる。例えば、R'''がトリチル、2-テトラヒドロピラニル、メトキシメチルまたはエトキシメチルの場合には、0.5~2N程度の塩酸または酢酸を含むアルコール（例、メタノール又はエタノール）中、室温程度で、約30分~1時間反応させる。

【0020】このようにして得られる化合物は自体公知の手段、たとえばろ過、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、転溶、液性転換、結晶化、再結晶、蒸留、昇華、塩析、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。上記の方法で得られた化合物(I-1), (I-2)及び(I-3)は、薬理学的に許容され得る酸または塩基との塩を形成させてもよい。このような塩として

(6)

10

は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、及びメタンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、酒石酸などの有機酸との塩が挙げられる。また、化合物(I-1), (I-2)が特に酸性官能基（例、カルボキシル基）を有する場合、無機塩基との塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、アルミニウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

【0021】また、薬理学的に受容な塩に限らず他の塩も例え生成物を単離または精製する場合には有用である。さらに、化合物(I-1), (I-2)は、溶媒と結合した溶媒和物であってもよい。溶媒としては、水、メタノール、エタノールなどが挙げられる。この発明の化合物(I)およびその塩は、優れたアンジオテンシンII拮抗作用を有し、かつ低毒性である。

【0022】従って、この化合物(I)及びその塩は、血管収縮及び血圧上昇を抑制し、アンジオテンシンII介在性疾患、例え、高血圧症（本態性高血圧症、腎性高血圧など）、慢性及び急性心不全などの治療あるいは予防に有効である。さらに、化合物(I)およびその塩は心臓疾患（たとえ狭心症、不整脈、心筋梗塞など）、高アルドステロン血症、脳循環障害、老年痴呆、眼疾患（たとえ、緑内障など）などの治療剤および/または予防剤として、また、レニン・アンジオテンシン系を検査する診断用薬として有用であると期待される。

【0023】かくして、この発明の1つの観点によれば、この発明の化合物(I)またはその塩（ことに薬理学的に受容な塩）を有効成分として含有することからなるアンジオテンシンII拮抗作用剤が提供される。この発

明の化合物(I)またはその塩を高血圧症・心不全などの治療に経口投与する場合、散剤、顆粒剤、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などが挙げられる。かかる組成物は自体公知の方法によって製造され、製剤分野において通常用いられる担体、賦形剤もしくは希釈剤を含有するものである。例え

ば錠剤用の担体、賦形剤としては、乳糖、でんぶん、蔗糖、ステアリン酸マグネシウムなど、結合剤としては、トラガントゴム、アラビアゴム、コーンスター、ゼラチンなど、崩壊剤としては、コーンスター、でんぶん、アルギン酸など、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウムなど、甘味剤としては例えスクロース、ラクトースまたはサッカリン、香味剤としては、例えハッカ、オレンジまたはチェリー香味などが挙げられる。その他必要に応じて乳化剤、防腐剤、抗酸化剤などを混合することができる。

【0024】この発明の化合物(I)またはその塩を高血圧治療薬として使用する場合、投与量は化合物の種類、症状、患者の年令などによって異なるが、例え、

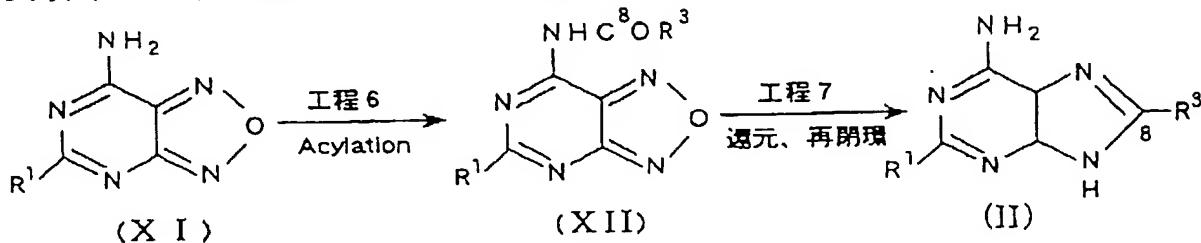
50 成人1日量は体重1kg当り約0.01~5mg、好ましくは約

(7)

11

0.1～2mgで、この量を1日1～3回に分割投与するのが好ましい。

【0025】この発明の化合物(I)を製造するための原料化合物中、化合物(II)は、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 36巻、3211頁(1971)に記載の方法、或いはそれに準*



(式中、 R^1 、 R^3 は前記と同定義)

〔0027〕工程6及び工程7

上記文献記載の方法により合成したオキサゾロピリミジン (XI) を常法のアシル化反応に付し、6 位のアミノ基をアシル化することにより化合物 (XII) とした後、これを接触還元または還元剤 (例、亜鉛と酢酸など) により還元的再閉環反応に付し、アデニン誘導体 (II) とする。この還元的再閉環反応の反応条件は、用いる試薬により異なるが、接触還元の場合、触媒 (パラジウム一炭素) の存在下、適当な溶媒中、常圧～中圧の水素雰囲気下で行う。溶媒としてはアルコール類、酢酸などを単独もしくは混合液として用いる。反応温度は室温～約 50 ℃で、反応時間は約 1 ～ 40 時間である。

【0028】また、一方の原料化合物である、化合物 (III)、(IV) 及び (IX) は、ジャーナル メディカル ケミストリー (J. Med. Chem.) 34巻、2525巻 (1991) に記載の方法、或いはそれに準じた方法により合成される。

[0029]

【作用】この発明化合物(I)の有用性を例証するため
にこの発明の代表的な化合物の薬理活性を下記に示す。

〔1〕試驗化合物：

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-2-フェニル-9H-ブリン(化合物①)

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'--(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]-2-フルオロ-9H-ブリジン(化合物②)

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルチオ-9H-ブリン(化合物③)

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-2-メチルチオ-9H-ブリン(化合物④)

[2] 摘出モルモット回腸でのアンジオテンシンIIに対する収縮反応の拮抗剤による抑制

12

100261

〔化14〕

$\text{N}=\text{N}-\text{O}-\text{R}^3$ 工程 7 $\xrightarrow{\text{還元、再閉環}}$

〔0030〕試験方法：体重300～500gの雄性モルモットを頭部を打撲して屠殺し、直ちに回腸を摘出した。回腸の縦切片（長さ：約3cm）を37℃のタイロード液を満たした20mlのオルガンバスに入れ、混合ガス（95%O₂+5%CO₂）通気下で、0.5gの負荷をかけて懸垂し、等張性収縮をアイソトニック・トランスデューサーを介してインク書き記録器に記録した。標本を上述のタイロード液に30分間入れて安定させた後、アセチルコリン（3×10⁻⁸M）を添加して十分な収縮が得られることを確認した。その後、アンジオテンシンII（1×10⁻⁸M）に対する反応を得、標本を数回洗浄した。この操作を数回くり返し、アンジオテンシンIIによる収縮が安定した後に（対照反応）、試験化合物存在下でのアンジオテンシンII（1×10⁻⁸M）に対する反応を得た。試験化合物はアンジオテンシンIIを加える15分前に加えた。アンジオテンシンIIによる収縮の抑制は対照反応に対する変化率（%）として表わし、IC₅₀（M）を求めた。

試驗結果：

[0031]

[表 1]

化合物	IC ₅₀ (M)
①	2.92×10^{-7}
②	2.60×10^{-8}
③	5.10×10^{-7}
④	1.15×10^{-8}

この表1は、アデニン誘導体(I)またはその塩が、優れたアンジオテンシンII拮抗作用を有していることを明らかに立証している。

[0032]

50 【実施例】次に参考例、実施例及び製剤例を挙げて、二

(8)

13

の発明をさらに詳しく説明するが、この発明はこれらに限定されるべきものではない。

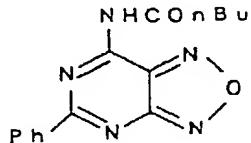
参考例1

7-N-バレリルアミノ-5-フェニル-1,2,5]

オキサゾロ[3,4-d]ピリミジン

[0033]

[化15]



[0034] 7-アミノ-5-フェニル-1,2,5]

オキサゾロ[3,4-d]ピリミジン(2.15g)のピリミジン溶液(33ml)に氷冷下、バレリルクロロリド(1.4ml)をゆっくり加えた。80°C 10時間加熱搅拌後溶媒を溜去し、0.5N塩酸水溶液にあけクロロホルムで抽出、さらにクロロホルム層を飽和炭酸ソーダ水溶液、水で順次洗净後硫酸マグネシウムで脱水した。活性炭處理後、溶媒を溜去し黄色結晶の粗製物を得た。粗製物を含水メタノールより再結晶し目的物を黄色結晶(1.73g, 58%)として得た。

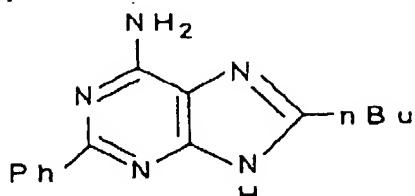
[0035] 元素分析 C₁₅H₁₅N₅O₂として
計算値 C: 60.60%, H: 5.09%, N: 23.55%。
実測値 C: 60.79%, H: 5.13%, N: 23.60%
1H-NMR(CDCl₃) δ: 1.02(3H, t), 1.46-1.60(2H, m), 1.80-1.91(2H, m), 3.18(2H, t), 7.52-7.65(3H, m), 8.54(2H, d), 8.62(1H, br)

参考例2

6-アミノ-8-ブチル-2-フェニル-9H-ブリン

[0036]

[化16]



[0037] 7-N-バレリルアミノ-5-フェニル-1,2,5]オキサゾロ[3,4-d]ピリミジン(1.05g)の酢酸溶液(200ml)に10%Pd-炭素を加え、水素雰囲気下4気圧に加圧し、室温下4時間搅拌する。過剰量の水素を除去後、80°C、2時間加熱搅拌する。反応終了後、セライト濾過し、溶媒を溜去後粗製物を得る。エタノール水溶液より再結晶し目的物(0.8g, 85%)を得る。

[0038] 元素分析 C₁₅H₁₇N₅として
計算値 C: 67.39%, H: 6.41%, N: 26.20%。
実測値 C: 67.38%, H: 6.41%, N: 25.98%
1H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.93(3H, t), 1.37-1.50(2H, m), 1.70

14

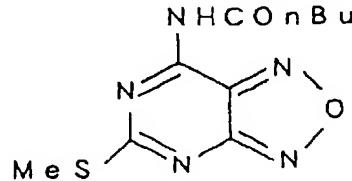
1.78(2H, m), 2.75(2H, t), 6.98(2H, br), 7.38-7.46(3H, m), 8.28-8.31(2H, m), 12.60(1H, br)

参考例3

7-N-バレリルアミノ-5-メチルチオ-1,2,5]オキサゾロ[3,4-d]ピリミジンの製造

[0039]

[化17]



[0040] 7-アミノ-5-メチルチオ-1,2,5]オキサゾロ[3,4-d]ピリミジン(0.99g)のピリミジン溶液(35ml)に氷冷下、バレリルクロロリド(1.54ml)をゆっくり加えた。80°C 10時間加熱搅拌後溶媒を溜去し、0.5N塩酸水溶液にあけクロロホルムで抽出、さらにクロロホルム層を飽和炭酸ソーダ水溶液、水で順次洗净後硫酸マグネシウムで脱水した。活性炭處理後、溶媒を溜去し白色結晶の粗製物を得た。粗製物を含水メタノールより再結晶し目的物を白色結晶(0.59g, 41%)として得た。

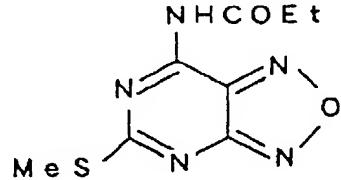
[0041] 元素分析 C₁₀H₁₃N₅O₂Sとして
計算値 C: 44.93%, H: 4.90%, N: 26.20%。
実測値 C: 44.93%, H: 5.00%, N: 25.99%
1H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.96(3H, t), 1.39-1.53(2H, m), 1.63-1.68(2H, m), 2.59(3H, s), 2.74(2H, t), 12.02(1H, br)
MS 267 (M⁺), 183, 85, 57

参考例4

5-メチルチオ-7-N-プロピオニルアミノ-1,2,5]オキサゾロ[3,4-d]ピリミジンの製造

[0042]

[化18]



[0043] 7-アミノ-5-メチルチオ-1,2,5]オキサゾロ[3,4-d]ピリミジン(11.55g)のピリミジン溶液(270ml)に氷冷下、バレリルクロロリド(5.63ml)をゆっくり加えた。80°Cで10時間加熱搅拌後溶媒を溜去し、0.5N塩酸水溶液にあけクロロホルムで抽出、さらにクロロホルム層を飽和炭酸ソーダ水溶液、水で順次洗净後硫酸マグネシウムで脱水した。活性炭處理後、溶媒を溜去し白色結晶の粗製物を得た。粗製物を含水メタノールより再結晶し目的物を白色結晶(8.106g, 58%)として得た。

(9)

15

[0044] 元素分析 $C_8H_9N_5O_2S$ として
 計算値 C : 40.16 %, H : 3.79%, N : 29.27 %,
 実測値 C : 40.05 %, H : 3.72%, N : 29.21 %
 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (3H, t), 2.50 (3H, s), 2.62-2.70
 (2H, m), 11.98 (1H, br)
 MS 239 (M^+), 183
 UV (in MeOH) 302nm

参考例5

6-アミノ-8-ブチル-2-メチルチオ-9H-ブリ
ンの製造

[0045]

[化19]



[0046] 7-N-パレリルアミノ-5-メチルチオ-
 -[1,2,5]オキサゾロ[3,4-d]ピリミジン

(7.61 g) の酢酸溶液 (500 ml) に 10% Pd-炭素を
 加え、水素雰囲気下 4 気圧に加圧し、室温下 4 時間搅拌
 する。過剰量の水素を除去後、80°C、2 時間加熱搅拌
 する。反応終了後、セライト濾過し、溶媒を溜去後粗製物
 を得る。エタノール水溶液より再結晶し目的物 (5.67 g, 84%) を得る。

[0047] 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.96 (3H, t), 1.34-1.45 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.78 (2H, t), 7.08 (2H, br), 12.59 (1H, b)

MS 237 (M^+), 195

UV (in MeOH) 276, 228nm

参考例6

6-アミノ-8-エチル-2-メチルチオ-9H-ブリ
ンの製造

[0048]

[化20]



[0049] 7-N-プロピオニルアミノ-5-メチルチオ-
 -[1,2,5]オキサゾロ[3,4-d]ピリミジン (7.41 g) の酢酸溶液 (500 ml) に 10% Pd-炭素を
 加え、水素雰囲気下 4 気圧に加圧し、室温下 4 時間搅拌
 する。過剰量の水素を除去後、80°C、2 時間加熱搅拌
 する。反応終了後、セライト濾過し、溶媒を溜去後粗製物
 を得る。メタノール水溶液より再結晶し目的物 (4.36 g, 69%) を得る。

(9)

16

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.34 (3H, t), 2.49 (3H, s), 2.76-2.84 (2H, m), 7.06 (2H, br), 12.56 (1H, br)

MS 209 (M^+)

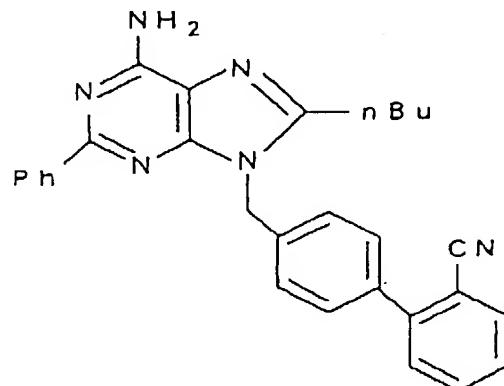
UV (in MeOH) 275, 230nm

実施例1

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-フェニル-9H-ブリ
ンの製造

[0050]

[化21]



[0051] 8-ブチル-2-フェニル-9H-アデニン (0.48 g) のジメチルホルムアミド (以後 DMF と略称) (20 ml) 溶液を氷冷しながら、水素化ナトリウム (6.0% oil, 7.0 mg) を加え 30 分間かき混ぜた後、4-
 -(2-シアノフェニル)ベンジルブロミド (0.54 g) を加え、4 時間搅拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し水洗後、減圧濃縮した。生成物をエタノールで再結晶し目的物を白色結晶 (0.62 g, 75%) として得た。

[0052] 元素分析 $C_{29}H_{26}N_6$ として

計算値 C : 75.96 %, H : 5.71%, N : 18.33 %,
 実測値 C : 75.97 %, H : 5.83%, N : 18.16 %

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.92 (3H, t), 1.37-1.45 (2H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 2.89 (2H, t), 5.64 (2H, s), 7.26 (2H, br), 7.46-8.47 (13H, m)

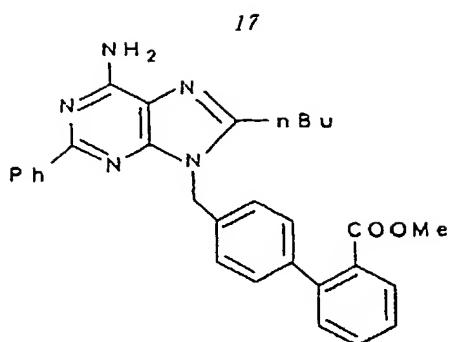
実施例2

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-カルボキシメチルビフェニル-4-イル)メチル]-2-フェニル-9H-ブリ
ンの製造

[0053]

[化22]

(10)



【0054】8-ブチル-2-フェニル-9H-アデニン (1.34 g) のDMF溶液 (6.0ml) を氷冷しながら、水素化ナトリウム (60%oil, 200mg) を加え30分間かき混ぜた後、4-(2-カルボキシメチルフェニル)ベンジルブロミド (1.67 g) を加え、4時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し水洗後、減圧濃縮した。生成物をエタノールで再結晶し目的物を白色結晶 (1.83 g, 75%) として得た。

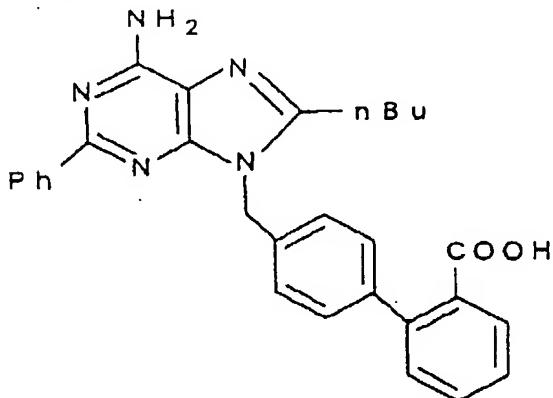
【0055】元素分析 C₃₀H₂₉N₅O₂として
計算値 C: 73.30%, H: 5.95%, N: 14.25%
実測値 C: 73.29%, H: 6.01%, N: 14.04%
1H-NMR(CDCl₃) δ: 0.93(3H, t), 1.37-1.46(2H, m), 1.58-1.77(2H, m), 2.78(2H, t), 3.61(3H, s), 5.42(2H, br), 5.49(2H, s), 7.26-8.47(13H, m)

実施例3

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-2-フェニル-9H-プリン(化合物①)の製造

【0056】

【化23】



18

【0057】6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-カルボキシメチルビフェニル-4-イル)メチル]-2-フェニル-9H-プリン (0.55 g) を10%NaOH溶液 (7ml) とエタノール (15ml) 中、4時間加熱還流した。反応液を濾過後濃縮して得られる残渣を水に溶解させ、1N塩酸で酸性にした。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルにて再結晶し、白色結晶 (0.19 g, 36%) を得た。

【0058】

⑩ 元素分析 C₂₉H₂₇N₅O₂ 0.6 HClとして
計算値 C: 69.74%, H: 5.57%, N: 14.02%
実測値 C: 69.66%, H: 5.63%, N: 13.79%
1H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.93(3H, t), 1.38-1.46(2H, m), 1.68-1.78(2H, m), 2.89(2H, t), 5.60(2H, s), 7.37-8.47(13H, m), 12.7(1H, br)

実施例4

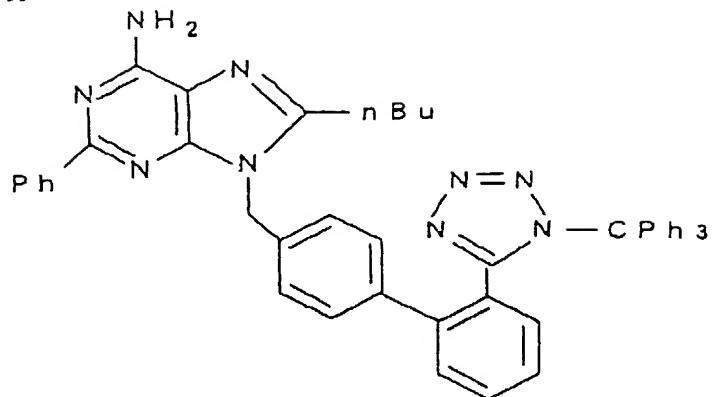
6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-[(トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル]ビフェニル-4-イル)メチル]-2-フェニル-9H-プリンの製造

【0059】

【化24】

(11)

19



20

を得た。

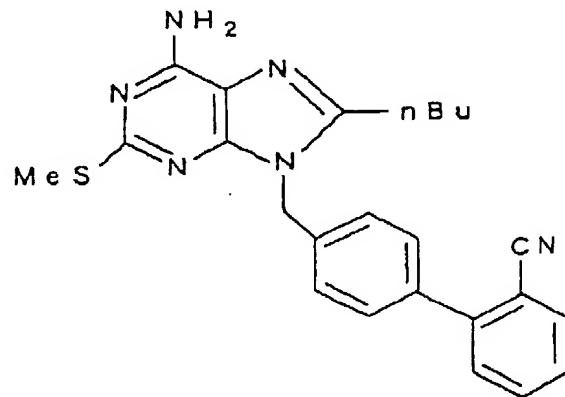
【0064】元素分析 C₂₉H₂₇N₉として
計算値 C: 69.44%, H: 5.43%, N: 25.13%
実測値 C: 69.39%, H: 5.43%, N: 24.89%
MS 501 (M⁺), 458, 416, 192, 179

実施例6

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-2-フェニル-9H-プリンの製造

【0065】

【化26】



【0066】8-ブチル-2-メチルチオ-9H-アデニン (0.484 g) のDMF溶液 (1.5ml) を氷冷しながら、水素化リチウム (19.5mg) を加え30分間かき混ぜた後、4-(2-シアノフェニル)ベンジルプロミド (0.61 g) を加え、12時間攪拌した。溶媒を溜去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溜出液: トルエン; 酢酸エチル=1:1) により粗製物 (0.75 g) を得る。メタノール水溶液より再結晶し目的物 (0.69 g, 79%) を得る。

【0067】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.82 (3H, t), 1.22-1.34 (2H, m), 1.57-1.62 (2H, m), 2.49 (3H, d), 2.75 (2H, t), 5.41 (2H, d), 7.19 (2H, br), 7.19-7.94 (8H, m)

MS 428 (M⁺), 386, 192.

UV (in MeOH) 268nm

実施例7

【0060】8-ブチル-2-フェニル-9H-アデニン (1.34 g) のDMF溶液 (6.0ml) を氷冷しながら、水素化ナトリウム (6.0%oil, 0.2 g) を加え30分間かき混ぜた後、4-[(トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル]フェニルベンジルプロミド (3.06 g) を加え、4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し水洗後、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的物を白色結晶 (2.60 g, 70%) として得た。

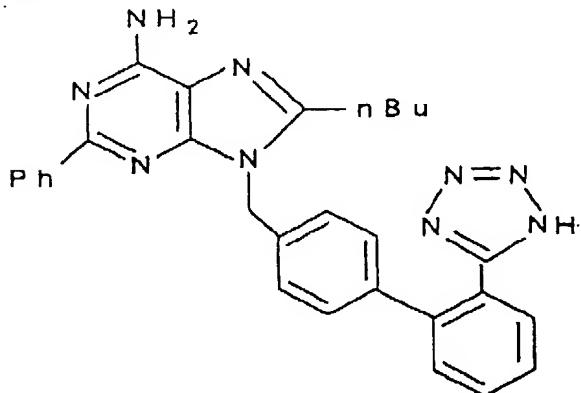
【0061】MS 743 (M⁺), 420, 343, 268

実施例5

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-2-フェニル-9H-プリン (化合物②) の製造

【0062】

【化25】



【0063】6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル]ビフェニル-4-イル]-2-フェニル-9H-プリン (2.23 g)、10%塩酸 (100ml) とテトラヒドロフラン (以後、THFと略称) (20ml) を室温にて4時間攪拌した。過剰量の10%NaOH水溶液を加え、減圧下溶媒を溜去後、残渣を水にとかし、トリフェニルメタノールを溜去するため濾過する。3N塩酸にて濾液をpH3に調整し析出した結晶を濾取し、目的物を得る。酢酸エチルより再結晶を行い、白色結晶 (0.98%, 65%)

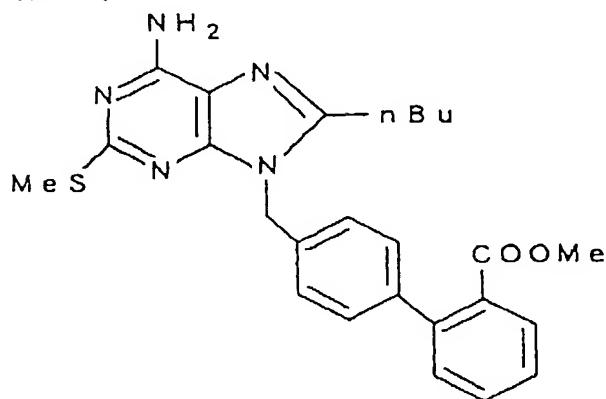
(12)

21

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-カルボキシメチルビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルチオ-9H-プリンの製造

[0068]

[化27]



[0069] 8-ブチル-2-メチルチオ-9H-アデニン (1.64 g) のDMF溶液 (50 ml) を氷冷しながら、炭酸カリウム (500 mg) を加え30分間かき混ぜた後、4-(2-カルボキシメチルフェニル)ベンジルブロミド (2.31 g) を加え、4時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し水洗後、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的物を黄色結晶 (2.89 g, 91%) として得た。

[0070] 元素分析 $C_{29}H_{27}N_5O_2S$ として

計算値 C: 65.05%, H: 5.90%, N: 15.17%

実測値 C: 65.04%, H: 5.84%, N: 14.88%

1H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (3H, t), 1.31-1.47 (2H, m), 1.63-1.78 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.73 (2H, t), 5.36 (2H, s), 7.20-7.86 (10H, m)

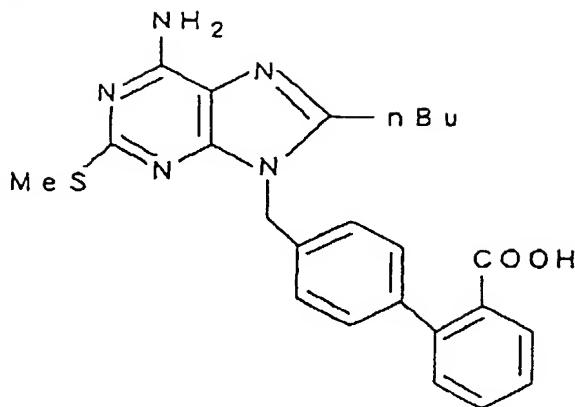
実施例8

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルチオ-9H-プリン(化合物③)の製造

[0071]

* [化28]

22



[0072] 6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-カルボキシメチルビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルチオ-9H-プリン (1.07 g) を10%NaOH溶液 (16 ml) とエタノール (31 ml) 中、16時間加熱還流した。反応液を濾過後濃縮して得られる残渣を水に溶解させ、1N塩酸で酸性 (pH 2) にした。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルにて再結晶し、白色結晶 (0.74 g, 69%) を得た。

[0073]

元素分析 $C_{24}H_{25}N_5S O_2 0.5 HCl$ として

計算値 C: 61.82%, H: 5.62%, N: 15.02%

実測値 C: 61.88%, H: 5.48%, N: 14.89%

1H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.92 (3H, t), 1.36-1.47 (2H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.83 (2H, t), 5.46 (2H, s), 7.29-7.81 (10H, m), 12.7 (1H, br)

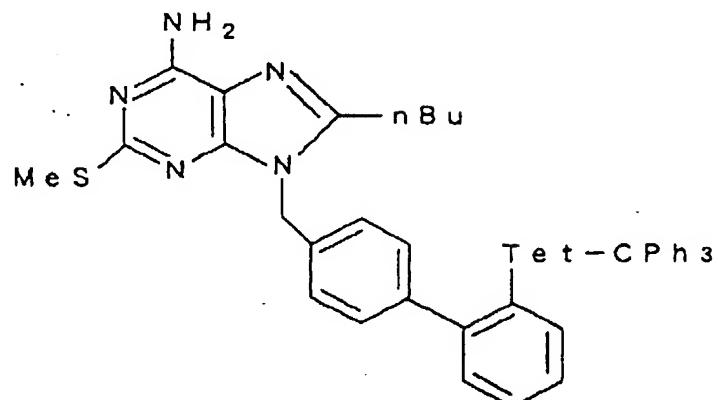
実施例9

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-[(トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル]ビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルチオ-9H-プリンの製造

[0074]

[化29]

*



[0075] 8-ブチル-2-メチルチオ-9H-アデニン (2.37 g) のDMF溶液 (50 ml) を氷冷しながら

50 ら、炭酸カリウム (0.76 g) を加え30分間かき混ぜた後、4-[(トリフェニルメチル)テトラゾール-5

(13)

23

一イル] フェニル] ベンジルブロミド (6.14 g) を加え、4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し水洗後、減圧濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的物を白色結晶 (4.59 g, 64%) として得た。

[0076] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t), 1.24-1.36 (2H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.73 (2H, t), 5.20 (2H, s), 5.43 (2H, br), 6.89-7.95 (23H, m)

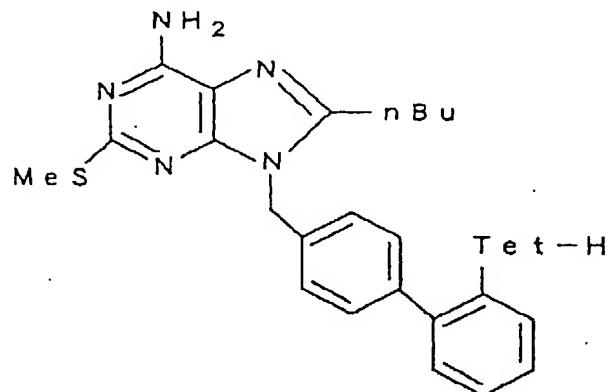
MS 713 (M^+), 657, 420

実施例10

6-アミノ-8-ブチル-9-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]-2-メチルチオ-9H-ブリン(化合物④)の製造

[0077]

[化30]



製剤例1 錠剤

実施例3の化合物(化合物①)	10.0 mg
乳糖	100.0 mg
コーンスター	50.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	7.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

170.0 mg

* 混合物を圧縮して錠剤とした。

[0081]

製剤例2 コート錠

実施例3の化合物(化合物①)	10.0 mg
乳糖	60.0 mg
コーンスター	35.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg

110.0 mg

れた顆粒にステアリン酸マグネシウムを混合し、圧縮した。得られた中心錠を常法により、白糖、酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水性懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミクロ

[0080] 実施例3で得られた化合物(化合物①)と乳糖、コーンスターをヒドロキシプロピルセルロースの溶液で顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムを加え、*

50

[0082] 実施例3で得られた化合物(化合物①)と乳糖およびコーンスターの混合物をヒドロキシプロピルセルロース溶液を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化し、40℃で乾燥し、再び篩過した。かくして得ら

(14)

ウで艶出した。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6 識別記号 庁内整理番号 F 1 技術表示箇所
C 07 D 473/34 3 6 1

(72) 発明者 藤岡 靖弘
滋賀県甲賀郡甲賀町淹1052

(72) 発明者 大原 誠司
岐阜県岐阜市三田洞844-1 メゾン静4
E
(72) 発明者 金 知漢
大韓民国ソウル特別市永登浦区大林洞
990-63

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.